

0-794648

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



КОБЕЛЕВ СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ

**ПАЛЛАДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АМИНИРОВАНИЕ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ
МАКРОПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ЦИКЛЕНА И
ЦИКЛАМА**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва - 2012

Работа выполнена в лаборатории элементоорганических соединений на кафедре органической химии Химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Научные руководители:

академик РАН, доктор химических наук, профессор

Белецкая Ирина Петровна

кандидат химических наук

Аверин Алексей Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Койфман Оскар Иосифович

член-корр. РАН, доктор химических наук, профессор

Ивановский государственный химико-технологический университет

Ковалев Владимир Васильевич

доктор химических наук, главный научный сотрудник

МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет

кафедра химии нефти и органического катализа

Ведущая организация:

Институт элементоорганических

соединений им. А. Н. Несмелова РАН

Защита состоится «25» апреля 2012 года в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д.501.001.69 по химическим наукам при МГУ им. М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1. строение 3, Химический факультет, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова.

Автореферат разослан «23» марта 2012 г. НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КФУ

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

доктор химических наук, профессор



0000793449

Магдесиева Т. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последнее время в области органической и супрамолекулярной химии наблюдается повышенный интерес к дизайну и изучению комплексообразующих свойств самых разнообразных макроциклических соединений. Среди них особое место занимают полиазамакроциклы. Причиной этому служит их уникальная способность к координации различных ионов, благодаря чему они находят применение в качестве селективных комплексообразователей, химических сенсоров, катализаторов многочисленных химических и биологических процессов, контрастных агентов в магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии и системах доставки радиоактивных нуклидов в радиотерапии, в качестве насыщенных аналогов порфириновых систем для моделирования биологических процессов. Наиболее изученными и распространенными представителями данных соединений являются 1,4,7,10-тетраазамакроциклодекан (циклен) и 1,4,8,11-тетраазамакроциклотетрадекан (циклам). Данные соединения находят многочисленные применения на практике, а DOTA, одно из производных циклена, является самым известным и востребованным тетраазамакроциклом.

Полимакроциклические соединения на основе тетраазамакроциклов имеют ряд отличительных особенностей по сравнению с мономакроциклическими аналогами тетраазамакроциклов, например, комплексы металлов, в том числе и в высших степенях окисления, с сочлененными полимакроциклическими лигандами проявляют высокую термодинамическую стабильность и кинетическую устойчивость, кроме того, полимакроциклические лиганды с изолированными макроциклическими фрагментами могут образовывать полиядерные комплексы с ионами металлов, которые обладают повышенной каталитической активностью по сравнению со своими моноциклическими аналогами. С другой стороны, свободные лиганды такого типа могут использоваться в аналитической химии для качественного и количественного определения ионов металлов, нейтральных молекул и неорганических анионов (например, карбоксилатов и фосфатов). Макроциклы и ароматические спейсеры в таких сложных молекулах могут сочетаться различными способами, образуя полимакроциклы самой разнообразной архитектуры. *A priori* невозможно предсказать, какое конкретное сочетание макроциклов и спейсеров будет оптимальным для связывания того или иного иона, поэтому необходимо разрабатывать универсальные методы для создания библиотек данных соединений, чтобы иметь возможность тонкой подстройки геометрических размеров циклов и количества донорных атомов под размер конкретного иона.

Введение ароматических и гетероароматических фрагментов в состав полимакроциклических соединений преследует две цели. Во-первых, таким путем добиваются конформационной жесткости молекулы, что ведет к фиксации размера полости макроцикла. Во-вторых, для функционирования полимакроциклических соединений в качестве сенсоров в молекуле должен находиться ароматический или гетероароматический фрагмент, обеспечивающий регистрируемый отклик на комплексообразование. Большинство синтезированных полиазамакроциклических соединений содержат в своей структуре арильные заместители и линкеры, связанные через метиленовые и метиновые мостики. В настоящее время экспериментально подтверждено, что макроциклические лиганды, в которых атом азота непосредственно связан с ароматическим фрагментом, проявляют существенно больший отклик при образовании комплекса с металлами. В связи с этим цель настоящей работы состояла в разработке нового, простого и эффективного способа синтеза полиазамакрополициклов, содержащих связь $C(sp^2)-N$ и включающих фрагменты циклена и циклама. Осуществление макроциклизации с помощью каталитической реакции Бухвальда-Хартвига, открытой в середине 1990-х гг., является уникальной разработкой лаборатории ЭОС Химического факультета МГУ и уже нашло применение для синтеза разнообразных азот- и кислородсодержащих макроциклов, содержащих арильные и гетероарильные фрагменты.

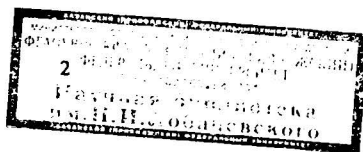
Цель работы. Данная диссертационная работа имеет своей целью разработку универсального метода синтеза азот- и кислородсодержащих макрополициклов, содержащих аминогруппы, непосредственно связанные с ароматическим кольцом, с использованием реакции палладий-катализируемого аминирования бис(галогенарил)производных циклена и циклама линейными полиаминами, оксадиаминами, аза- и диазакраунами, а также диаминами, содержащими алмагантильный фрагмент, изучение зависимости выходов макрополициклов от природы исходных веществ и условий реакций, исследование комплексообразования ряда полученных макрополициклических соединений методом ЯМР-титрования.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан метод синтеза макробициклических соединений на основе циклена и циклама, содержащих 2- и 4-аминобензильные спейсеры. Проведено исследование закономерностей образования макробициклов, содержащих модифицированные 2-пиримидильным заместителем фрагменты циклена и циклама. Изучено диаминирование 2,4- и 4,6-дихлорпиримидина. Разработан общий подход к синтезу макробициклических соединений на основе N,N',N'',N''' -тетразамещенных циклена и циклама. Осуществлен синтез макробициклов на основе циклама, обладающих планарной хиральностью. Разработаны два альтернативных подхода к синтезу макротрициклических соединений, содержащие фрагменты N,N',N'',N''' -тетразамещенного циклена. Одностадийным методом синтезированы трисмакотрициклические соединения, содержащие изолированные структурные единицы азакраун-эфиров, циклена или циклама, а также макротрициклические криптанды цилиндрической формы, содержащие фрагменты диазакраун-эфиров, циклена или циклама. Методом ЯМР-титрования исследовано комплексообразование ряда полученных соединений с катионами переходных металлов.

Апробация работы. Материалы данной работы были представлены на российских и международных конференциях: Всероссийская конференция по органической химии RCOС, посвященная 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009), Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), CRC International Symposium "Cross-coupling & organometallics" (Москва, 2009), Всероссийская конференция «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений», посвященная 110-летию со дня рождения академика А.Н. Несмеянова (Москва, 2009), Международная конференция «Advanced Synthesis in Organic Chemistry», (Мисхор, Украина, 2010), III Международная конференция "Химия гетероциклических соединений", посвященная 95-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста (Москва, 2010), Вторая международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011), Международный Бутлеровский конгресс по органической химии (Казань, 2011), XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011).

Публикации. По данной работе опубликованы 3 научных статьи и 11 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и списка литературы. Работа изложена на 195 страницах машинописного текста, содержит 28 рисунков, 83 схемы и 19 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 170 наименований. Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 06-03-32376, 09-03-00735, 08-03-00628, РАН (программа П-8, «Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами»). Во *введении* обоснована актуальность темы работы и сформулированы основные задачи исследования. В *обзоре литературы* проведен анализ методов синтеза макрополициклических соединений и их использования для координации катионов металлов.



ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Макробициклы – производные транс-дибензилзамещенных циклена и циклама.

Используемый в данной работе подход к синтезу макрополициклических соединений заключается в модификации исходных тетраазамакроциклов двумя бромбензиловыми заместителями с последующей реакцией макроциклизации, представляющей собой палладий-катализируемое аминирование с использованием линейных ди- и полиаминов, а также диазакраун-эфиров.

Синтез исходных соединений проводили по известной методике. Взаимодействием защищенных глиоксаль-циклена **1** и формальдегид-циклама **2** с *n*- или *o*-бромбензилбромидом (2 экв.) удобными двустадийными методами через соответствующие соли **3**, **4** и **7**, **8** синтезированы транс-бис(*n*-бромбензил) и транс-бис(*o*-бромбензил) производные циклена **5**, **6** и циклама **9**, **10** с выходами от хороших до высоких (Схема 1).

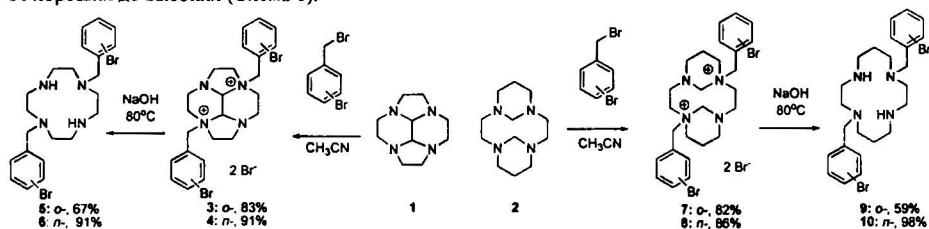


Схема 1

1.1. Макробициклы, содержащие 4-аминобензиловые спейсеры.

Транс-бис(*n*-бромбензил) производные тетраазамакроциклов **6** и **10** ввели в реакции палладий-катализируемого аминирования с рядом ди-, три- и тетрааминов **11a-f**. Была использована каталитическая система $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{BINAP}$ ($\text{BINAP} = 2,2'$ -бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил), зарекомендовавшая себя в качестве оптимальной при синтезе макроциклов из дигалогенаренов и линейных полиаминов. Реакции проводили в кипящем диоксане в течение 24-30 ч при достаточном разбавлении ($c = 0.02 \text{ M}$) для подавления образования линейных и циклических олигомеров (Схема 2), в качестве основания использовали *трет*-бутилат натрия. Данные условия оказались наилучшими и для большинства последующих синтезов. В результате синтезированы макробициклы криптандного типа **12** и **13**, также практически во всех случаях были выделены побочные макротрициклические соединения – циклодимеры **14** и **15**. Установлена зависимость выходов криптандов от природы исходных тетраазамакроциклов и полиаминов (Таблица 1). Так, максимальный выход макробициклов достигает 47% в случае использования производного циклена и наиболее короткоцепного 1,3-диаминопропана (оп. 1). Выходы 26-33% характерны для реакций с ди- и триаминами, а при взаимодействии с тетраамином выход уменьшается до 17% (оп. 5). При использовании производных циклама максимальные выходы макробициклов, как правило, не превышают 30%, и только в случае реакции с наиболее длинноцепным триоксидиаминном **11f** выход составил 45% (оп. 12). Выходы макротрициклов в целом заметно ниже, чем выходы макробициклов (до 18%), однако, в случае производных циклама выходы данных соединений зачастую превышают выходы таковых для производных циклена.

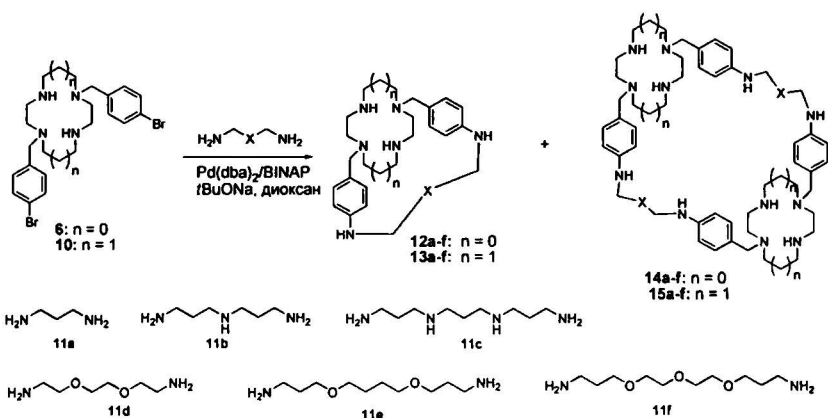


Схема 2

Таблица 1. Палладий-катализируемое аминирование 4-бромбензильных производных циклена и циклама 6 и 10.

Оп.	Полиамин 11	Производное тетраазамакроцикла	Выход макроцикла, % ^{a)}	Выход циклодимера, % ^{a)}
1	$NH_2(CH_2)_3NH_2$ 11a	6	12a, 47	14a, 11
2		10	13a, 28	15a, 13
3	$NH_2(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$ 11b	6	12b, 31	14b, 5
4		10	13b, 27	15b, 18
5	$NH_2(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH(CH_2)_3NH_2$ 11c	6	12c, 17	14c, 13
6		10	13c, 23	15c, 13
7	$NH_2(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2NH_2$ 11d	6	12d, 33	14d, 6
8		10	13d, 10	15d, 18
9	$NH_2(CH_2)_3O(CH_2)_4O(CH_2)_3NH_2$ 11e	6	12e, 31	14e, 7
10		10	13e, 28	15e, 18
11	$NH_2(CH_2)_2[O(CH_2)_2]_2O(CH_2)_3NH_2$ 11f	6	12f, 35	14f, 8
12		10	13f, 45	15f, следы

^{a)} Здесь и далее выходы всех продуктов указаны после хроматографического выделения на силикагеле.

1.2. Макробициклы, включающие в свой состав фрагмент 1,3-дизамещенного адамантана.

Значительный интерес представляют полиазамакробициклы, содержащие в своем составе объемистый липофильный адамантановый каркас, позволяющий улучшать их растворимость в неполярных органических растворителях, изменять геометрию макроциклической полости. Также такие макроциклы являются потенциальными физиологически активными соединениями, как и многочисленные другие адамантансодержащие амины, что делает актуальной разработку методов их синтеза. Синтез макроциклов 18-21, включающих в свой состав транс-дибензилзамещенные циклен и циклам, осуществлен реакциями Pd-катализируемого аминирования *п*- и *м*-бромбензилпроизводных тетраазамакроциклов 6, 10, 16 и 17 1,3-бис(аминометил)адамантаном 11g и 1,3-бис(2-аминоэтил)адамантаном 11h (Схема 3). Исходные производные циклена и циклама 16 и 17,

содержащие *m*-бромбензильные заместители, синтезированы по известному методу, аналогичному таковому для соединений 6 и 10.

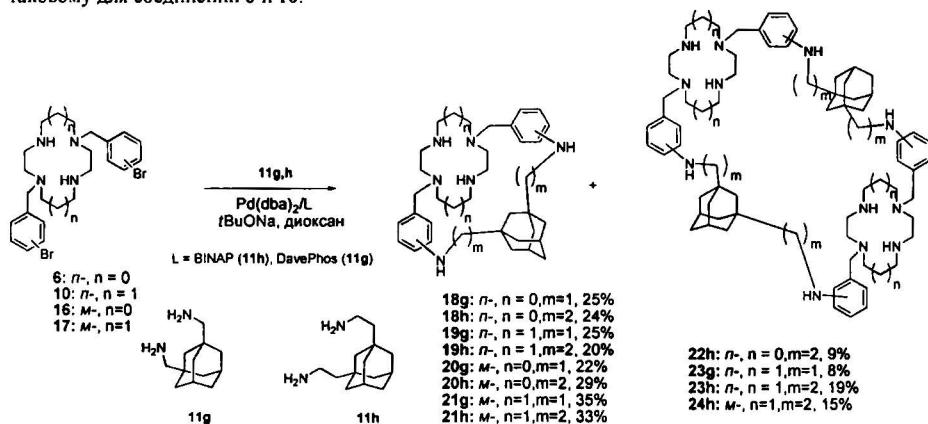


Схема 3

Аминирование диамином 11h катализировали той же системой $Pd(dba)_3/BINAP$, в то время как для аминирования диамином 11g необходимо использование более активного донорного фосфинового лиганда DavePhos (2-диметиламино-2'-дициклогексилфосфинобибензил) в связи с большими пространственными препятствиями в данном диамине. Выходы макробicyclic циклодимеров 18-21 составили 20-35%, при этом не наблюдалось четкой зависимости результата реакций от строения исходных соединений. В ряде случаев удалось выделить макротрициклические циклодимеры 22-24.

1.3. Макробициклы, содержащие 2-аминобензильные спейсеры.

Изучено каталитическое аминирование транс-бис(*o*-бромбензил) производных циклена и циклама 5 и 9 в стандартных условиях (Схема 4). В результате синтезированы макробициклы 25 и 26. Макробициклы 25 получены с хорошими выходами до 44% (Таблица 2), однако для производных циклама удалось получить только два представителя макробициклов 26e,f (Таблица 2, оп. 5 и 6). Ни в одном из случаев трициклические циклодимеры в индивидуальном состоянии выделены не были. Соединения 25 и 26 имеют размер полости макроцикла, отличный от такового для макробициклов 12, 13 с 4-аминобензильными спейсерами.

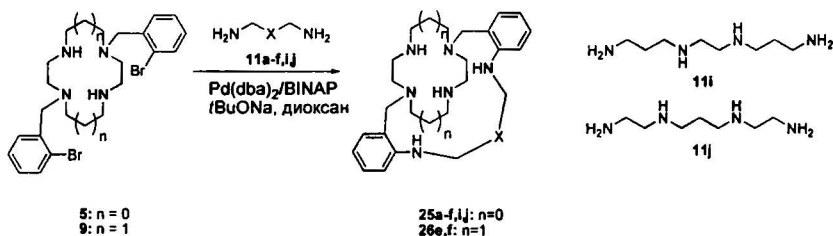


Схема 4

Таблица 2. Палладий-катализируемое аминирование 2-бромбензильных производных циклена и циклама 5 и 9.

Оп.	Полиамин 11	Выход макроцикла 25, %	Выход макроцикла 26, %
1	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11a	25a, 44%	
2	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11b	25b, 43%	
3	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11c	25c, 30%	
4	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11d	25d, 43%	
5	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11e	25e, 19%	26e, 13%
6	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3[\text{O}(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11f	25f, 39%	26f, 10% ^{a)}
7	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11i	25i, 40%	
8	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11j	25j, 31%	

^{a)} В смеси с неидентифицированными соединениями.

2. Макрополициклические соединения с фрагментами пиримидина.

2.1. Модификация производных циклена и циклама пиримидильными заместителями и синтез макроциклов на их основе.

Полизамакроциклы, содержащие дополнительные пиримидиновые фрагменты, представляют значительный интерес в связи с тем, что они содержат дополнительные координационные центры, могут обладать биологической активностью, а при наличии атомов галогена в пиримидиновых заместителях их можно рассматривать в качестве предшественников более сложных макрополициклических соединений. Именно с целью синтеза макротрициклических структур первоначально было синтезировано соединение 27f по ранее опубликованной методике (Схема 5). Затем его обрабатывали 4 эквивалентами 4,6-дихлорпиримидина (28) с образованием транс-дипиримидил замещенного макробицикла 29 с выходом 54%. Однако, получить трициклическое соединение взаимодействием 29 с триоксадиамином не удалось, поскольку была получена неразделимая смесь неидентифицированных продуктов.

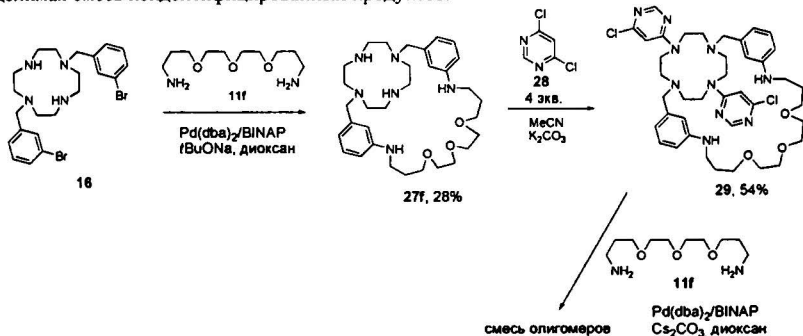


Схема 5

Согласно альтернативному подходу, N',N' -бис(3-бромбензил)циклен 16 был модифицирован двумя 6-хлорпиримидильными фрагментами с получением соединения 30 с выходом 66% (Схема 6). Тетразамещенное производное циклена 30 вводили в Pd-катализируемое аминирование с триоксадиамином 11f, однако и в этом случае образовалась только смесь олигомеров.

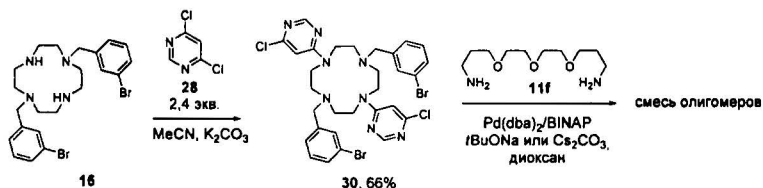


Схема 6

Указанные затруднения побудили нас более детально исследовать процесс циклизации пиримидильных производных циклена и циклама с целью изучения влияния пиримидильных фрагментов. Для изучения серии транс-дипиримидилзамещенных тетраазамакроциклов, содержащих тетраазамакроциклические и пиримидильные фрагменты, были получены пиримидильные производные циклена и циклама 32-37 обработкой соединений 6, 10, 16 и 17 четырехкратным избытком 2-хлорпиримидина (31) в кипящем ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ (Схема 7).

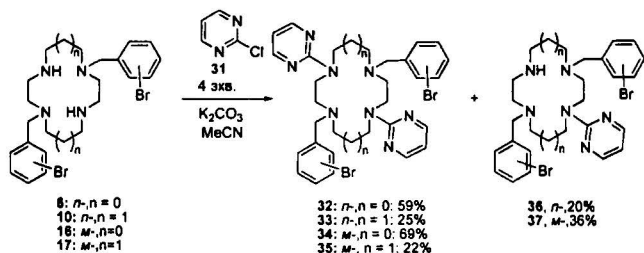


Схема 7

Производные циклена 32 и 34 вводили в реакции Pd-катализируемого аминирования с одним эквивалентом ди- и полиаминов 11с-ф в классических условиях (Схема 8).

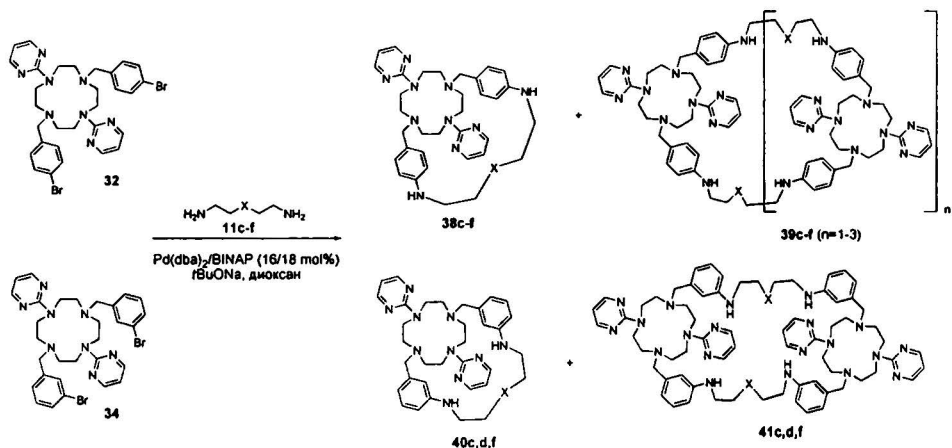


Схема 8

Реакции со всеми ди- и полиаминами приводили к соответствующим макробициклическим соединениям **38** и **40**, при этом наблюдалась существенная зависимость выходов продуктов реакции от положения атома брома в бензольном кольце. Установлено, что в результате реакции соединения **34**, содержащего 3-бромбензильные фрагменты, образуются целевые макробициклы **40c,d,f** с хорошими выходами (до 31%, Таблица 3, оп. 6 и 7), а реакции с участием соединения **32**, содержащего 4-бромбензильные фрагменты, протекают с меньшими выходами соответствующих макробициклов **38c-f** (8-19%, Таблица 3, оп. 1-4). Наиболее интересной особенностью данной реакции является образование значительных количеств циклодимерных макротрициклических соединений **39** и **41**.

Таблица 3. Pd-катализируемое аминирование дипиримидилпроизводных циклена **32** и **34**.

Оп.	Исходные соединения	Выход макроцикла, %	Выходы циклоолигомеров, %
1	32 + 11c	38c , 16	39c (n=1), 20
2	32 + 11d	38d , 16	39d (n=1-3), 4 ^{a)}
3	32 + 11e	38e , 8	39e (n=1), 31
4	32 + 11f	38f , 19	39f (n=1), 20; 39f (n=2), 23
5	34 + 11c	40c , 15	41c , 17
6	34 + 11d	40d , 31	41d , 17
7	34 + 11f	40f , 29	41f , 14

^{a)} Выход в смеси с олигомерами

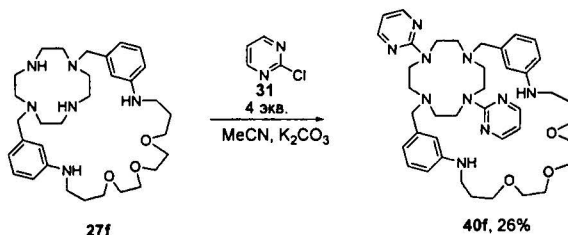


Схема 9

В принципе, соединения **40** могут быть получены альтернативным путем – введением пиримидильного фрагмента в макробицикл. Такой подход был продемонстрирован нами на примере соединения **40f** (Схема 9), при этом выход продукта арилирования 26% был близок к выходу данного соединения в результате макроциклизации (Таблица 3, оп. 7). Данный факт показывает, что подход построения макробициклических соединений с фрагментами пиримидина и циклена через реакцию макроциклизации тетразамещенных производных циклена является более оправданным, так как он позволяет вводить в макробицикл полиаминовую цепь с диалкиламиногруппами на последней стадии синтеза.

Мы изучили и поведение производных циклама **33**, **35-37** в тех же реакциях (Схема 10). К нашему удивлению, при взаимодействии соединения **35** с диоксадиамином **11d** и триоксадиамином **11f** наблюдается образование не ожидаемых макробициклов **46d,f**, а соответствующих макротрициклических циклодимеров **48d,f** (Таблица 4, оп 4 и 5). Только при взаимодействии с тетраамином **11c** был выделен криптанд **46c** с выходом 29% (оп. 3). При введении в реакцию макроциклизации монопиримидильного производного **37** были получены макробициклические криптанды **47c,d,f** с нормальными выходами (оп. 7-9), а также во всех случаях были выделены соответствующие макротрициклы **49c,d,f**. Можно предположить, что причиной исключительного образования циклодимеров из дипиримидильного производного **35** являются стерические препятствия, вызванные присутствием двух пиримидильных фрагментов.

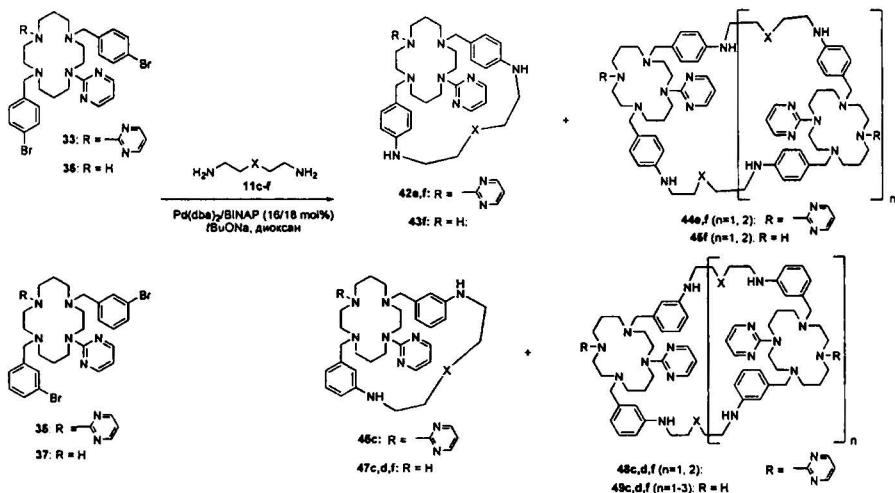


Схема 10

Таблица 4. Pd-катализируемое аминирование пиримидильных производных циклама 33, 35-37.

Оп.	Исходные соединения	Выход макроцикла, %	Выходы циклоолигомеров, %
1	33 + 11e	42e, 5	44e (n=1), 14; 44e (n=2), 12
2	33 + 11f	42f, 6	44f (n=1), 19; 44f (n=2), 13
3	35 + 11c	46c, 29	48c (n=1), 9; 48c (n=2), 6
4	35 + 11d	46d, 0	48d (n=1), 16
5	35 + 11f	46f, 0	48f (n=1), 13; 48f (n=2), 10
6	36 + 11f	43f, 30	45f (n=1), 6; 45f (n=2), 4
7	37 + 11c	47c, 24	49c (n=1), 29; 49c (n=1, 2, 3), 12 ^{a)}
8	37 + 11d	47d, 29	49d (n=1), 8
9	37 + 11f	47f, 30	49f (n=1), 7

^{a)} Выход в смеси с олигомерами

2.2. Аминирование 4,6- и 2,4-дихлорпиримидинов и синтез макроциклов на их основе.

Для более глубокого выявления закономерностей протекания реакций аминирования с участием дихлорпиримидинов и полиаминов мы изучили взаимодействие линейных диаминов 11a,k, диоксадиаминов 11d,e и триоксадиамина 11f с 4,6-дихлорпиримидином (2.2 экв.) (28). Реакции вели в кипящем диоксане, при использовании карбоната цезия в качестве основания и при концентрации полиаминов 0.1 М (Схема 11). Через 7 ч реакции полностью завершались, при этом выход продуктов *N,N'*-диарилирования 50a,d-f,k был практически количественный. При взаимодействии 3.3 экв. 4,6-дихлорпиримидина (28) с триамином 11b и 4.4 экв. 28 с тетраамином 11c были также с высокими выходами синтезированы соответствующие *N,N',N''*-триарил- и *N,N',N'',N'''*-тетраарилпроизводные 51b,c (Схема 11). Полученные соединения представляют значительный интерес для координационной химии как новые линейные полидентатные лиганды.

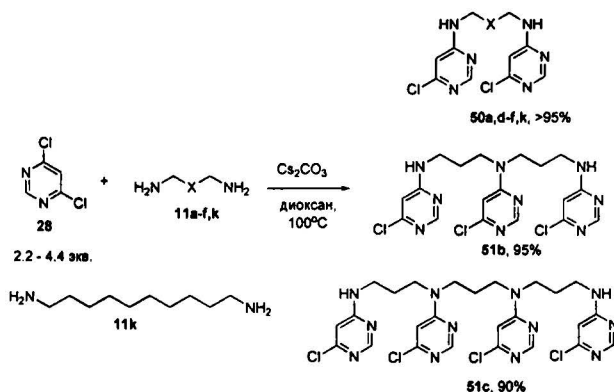


Схема 11

После получения положительных результатов по моноаминированию 4,6-дихлорпиримидина нами была предпринята попытка синтеза макроцикла взаимодействием 4,6-дихлорпиримидина (28) с триоксациадином 11f без использования катализатора (Схема 12). Реакцию проводили в более разбавленном растворе ($c = 0.05$ M) и при использовании карбоната цезия (4 экв.) в качестве основания. Оказалось, что в данных условиях второй атом хлора не замещается, и после кипячения реакционной смеси в течение 24 ч были выделены только продукты замещения одного атома хлора – соединения **50f** и **52f** с выходами 21% и 49%, соответственно.

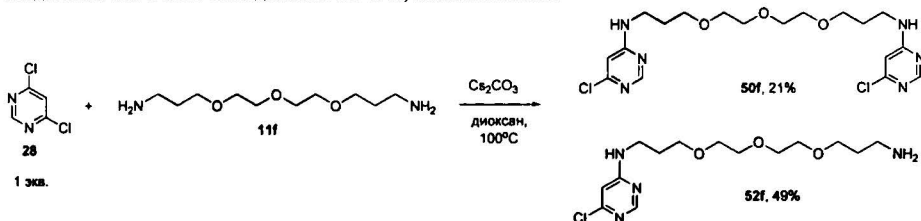


Схема 12

В связи с этим была исследована возможность применения палладий-катализируемого аминирования 4,6-дихлорпиримидина (28) линейными диаминами 11d-f,k для образования макроциклов (Схема 13). Как следует из данных Таблицы 5, выходы целевых макроциклов **53** невелики и в определенной степени зависят от природы диамина и используемой каталитической системы. 1,10-Декандиамин (11k) оказался наиболее проблемным реагентом, и привел к очень малому выходу соответствующего макроцикла **53k** (2.5%, оп. 18). Диоксациадины 11d,e и триоксациадин 11f показали в целом сходную активность, однако и в данных случаях выходы макроциклов не превысили 13% (Таблица 5, оп. 1-12). Интересно отметить, что достаточно большие изменения в количестве палладиевого катализатора и BINAP (4-16 мол% и 4.5-18 мол%, соответственно) и их соотношения (от 1:1 до 1:4) практически не сказываются на выходах целевых макроциклов **53** (оп. 1-14). Низкие выходы макроциклов побуждали нас исследовать возможности их увеличения путем использования другого основания (триэтиламин, гидрид натрия) и других фосфиновых лигандов на примере реакции с триоксациадином 11f. Однако, эти попытки оказались малоуспешными. При замене BINAP на другой, весьма эффективный в аминировании лиганд

DavePhos, макроцикл не образовывался даже в следовых количествах (оп. 15). Лиганд на основе ферроцена PPFA, хотя и привел к образованию искомого макроцикла **53f**, но выход последнего не превысил 9% (оп. 17), однако, другой лиганд сходного строения, Josiphos, был неактивен и образовал только продукт моноаминирования **52f** (оп. 17).

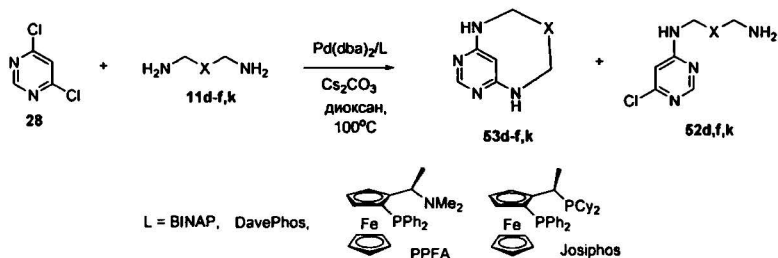


Схема 13

Таблица 5. Синтез макроциклов **53d-f,k**

Оп.	Диамин 11	Лиганд	Pd(dba) ₂ /L мол%	Продукты реакции
1	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11d	BINAP	4/4.5	53d , 10% ^{a)}
2	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11d	BINAP	4/16	
Оп.	Диамин 11	Лиганд	Pd(dba) ₂ /L мол%	Продукты реакции ¹⁾
3	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11d	BINAP	8/9	53d , 13% ^{a)}
4	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11d	BINAP	16/18	
5	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11e	BINAP	4/4.5	53e , 11% ^{a)}
6	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11e	BINAP	4/16	
7	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11e	BINAP	8/9	53e , 7%
8	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11e	BINAP	16/18	53e , 9%
9	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	BINAP	4/16	53f , 9%
10	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	BINAP	8/9	53f , 6%
11	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	BINAP	16/18	53f , 9%
12	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	BINAP	4/16 ^{b)}	51f , 25% 52f , 50% ^{a)}
13	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	—	— ^{c)}	52f , 45% ^{a)}
14	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	BINAP	8/9 ^{c)}	53f , 8% ^{a)}
15	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	DavePHOS	4/16	52f , 50% ^{a)}
16	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	PPFA	16/18	53f , 9%
17	NH ₂ (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11f	JosIPHOS	8/9	52f , 75% ^{a)}
18	NH ₂ (CH ₂) ₁₀ NH ₂ 11k	BINAP	8/16	53k , 2.5%

^{a)} Проводили объединенную хроматографию

^{b)} В качестве основания вместо Cs₂CO₃ использовали Et₃N (8 экв.)

^{c)} Указаны выходы в реакционной смеси

¹⁾ В качестве основания использовали NaH (8 экв.)

Аналогично изучена возможность синтеза макроциклов на основе 2,4-дизамещенного пиримидина, для этого были проведены реакции 2,4-дихлорпиримидина (**54**) с диаминами **11d-f,k** в условиях, сходных с таковыми для синтеза макроциклов **53** (Схема 14). Данные о результатах реакций приведены в Таблице 6. Как и в случае аминирования 4,6-дихлорпиримидина (**28**), 1,10-декандиамин (**11k**) оказался наименее реакционноспособным (оп. 7), а в качестве побочных продуктов выделили смесь двух изомерных продуктов моноарилрования **56k** и **57k** в соотношении 3:1. Несколько лучший результат показали диоксидиамины **11d,e**, при этом в случае диамина **11d** было получено второе соединение – 4-амино-2-хлорпиримидин **56d** в сравнимом количестве (оп. 1, 2). На примере реакции с триоксидиаминном **11f** показано, что выход макроцикла и в этом случае незначительно зависит от количества используемого катализатора: меньшее его количество привело даже к небольшому увеличению выхода целевого продукта **55f** (оп. 3), что можно объяснить чисто статистическим отклонением. Использование лиганда PPFA дало худший результат (оп. 6).

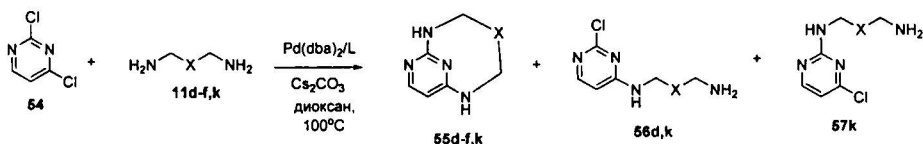


Схема 14.

Таблица 6. Синтез макроциклов **56d-f,k**

Оп.	Диамин	Лиганд	$\text{Pd(dba)}_2/\text{L}$, мол%	Продукты реакции ^{a)}
1	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11d	BINAP	8/16	55d , 7% 56d , 7%
2	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11e	BINAP	8/16	55e , 6%
3	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11f	BINAP	4/16	55f , 11%
4	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11f	BINAP	8/16	55f , 8% ^{b)}
5	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11f	BINAP	16/16	
6	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 11f	PPFA	16/18	55f , 5%
7	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{NH}_2$ 11k	BINAP	8/16	55k , 3% 56k , 4.5% 57k , 1.5%

^{a)} Указаны выходы после хроматографического разделения

^{b)} Проводили объединенную хроматографию

В целях лучшего понимания применимости палладий-катализируемого аминирования в случае 4,6-дихлорпиримидина нами исследованы реакции данного соединения с избытком диаминов **11a,d-f,k** с целью синтеза 4,6-бис(диамино)пиримидинов **58** (Схема 15, Таблица 7).

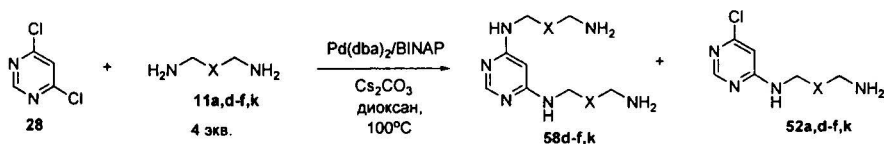


Схема 15.

Таблица 7. Синтез 4,6-бис(диамино)пиримидинов 58d-f,k

Оп.	Диамин 11	Pd(dba) ₂ /BINAP, мол%	Продукты реакции
1	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11d	-	58d, 20%; 52d, 80% ^{a)}
2	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂ 11e	-	58e, 12%; 52e, 88% ^{a)}
3	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂ 11f	-	58f, 16%; 52f, 84% ^{a)}
4	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	8/16	52a, 19% ^{b)}
5	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂ 11d	8/16	58d/52d 1:1 ^{a)} 58d, 30%; 52d, 23% ^{b)}
6	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂ 11e	8/16	58e/52e 1.8:1 ^{a)} 58e, 22% ^{b)}
7	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂ 11f	4/16	58f/52f 1.8:1 ^{a)}
8	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂ 11f	8/16	58f/ 52f 1.3:1 ^{a)}
9	NH ₂ (CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₃ NH ₂ 11f	16/16	58f/52f 1.7:1 ^{a)} 58f, 5% ^{b)}
10	NH ₂ (CH ₂) ₁₀ NH ₂ 11k	8/16	58k/(52k 0.1:1 ^{a)} (52k), 25% ^{b)}

^{a)} Указаны выходы или соотношение продуктов в реакционной смеси

^{b)} Указаны выходы после хроматографии

Ранее нами установлено, что диаминирование 2,4-дихлорпиримидина (54) может протекать без катализатора, однако в данном случае при проведении реакции с 4 экв. оксадиаминов в некаталитических условиях выход целевых продуктов 58d-f в реакционной смеси составил 12-20% (оп. 1-3). При использовании стандартной каталитической системы Pd(dba)₂/BINAP образование диаминированных продуктов 58d-f прошло более успешно (оп. 4-9). В случае диаминов 11a,k соответствующие соединения получены не были, и после хроматографического разделения реакционных смесей выделили только продукты моноаминирования 52a,k. Наилучший выход диаминированного продукта отмечен для реакции с диоксадиамином 11d (30%, оп. 5), с умеренным выходом образовалось и бис(диамино)производное 58e (22%, оп. 6). В случае триоксадиамина 11f в реакционной смеси превалировал целевой продукт 58f вне зависимости от количества взятого катализатора (оп. 7-9), однако из-за трудностей хроматографического выделения именно данного соединения его препаративный выход неожиданно был очень мал (5%, оп. 9). Во всех случаях, несмотря на использование 4 экв. диаминов 11a,d-f,k, в реакционной смеси оставалось значительное количество моноаминированных продуктов 52. Полученные данные объясняют низкие выходы макроциклов 53, содержащих фрагменты 4,6-диаминопиримидинов.

3. Макрополициклические соединения на основе N,N',N'',N'''-тетразамещенных циклена и циклама.

3.1. Макробициклы на основе тетрабензилзамещенных циклена и циклама.

Невозможность получения макротрициклов-криптандов сферического типа с использованием бис(хлорпиримидильных) производных макробициклов типа 29 побудила нас исследовать альтернативный путь синтеза данных соединений с использованием тетрабензилпроизводных циклена и циклама. Первоначально необходимо было изучить возможность макроциклизации при наличии двух дополнительных бензильных заместителей в исходных тетразамакроциклах. Для этого транс-дibenзилзамещенные циклен и циклам 59 и 60 были модифицированы бромбензильными заместителями при взаимодействии с 2 экв. бромбензилбромидов в условиях двухфазной системы вода-дихлорметан с образованием тетрабензилпроизводных 61-64 с отличными выходами 91-95%.

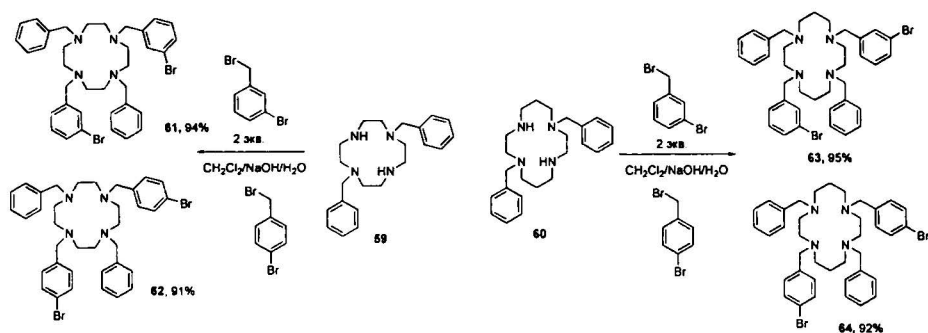


Схема 16

Данные соединения введены в реакции палладий-катализируемого аминирования с рядом ди- и полиаминов 11а-ф (Схема 17), при этом получены целевые макробикачлческие соединения, а также побочные макротрициклы и смеси олигомеров более высокой массы (Таблицы 8 и 9). Найдена зависимость выходов продуктов реакции от природы полиаминов и исходных тетрабензилзамещенных тетраазамакроциклов. Более высокие выходы наблюдаются для цикленсодержащих соединений 61 и 62, особенно при использовании *мета*-бромбензилпроизводных тетраазамакроциклов, выходы при этом достигают 31% (Таблица 8, оп. 1). В случае *пара*-бромбензилпроизводного циклена 62 максимальные выходы макробикачлов достигают 23% (Таблица 8, оп. 8).

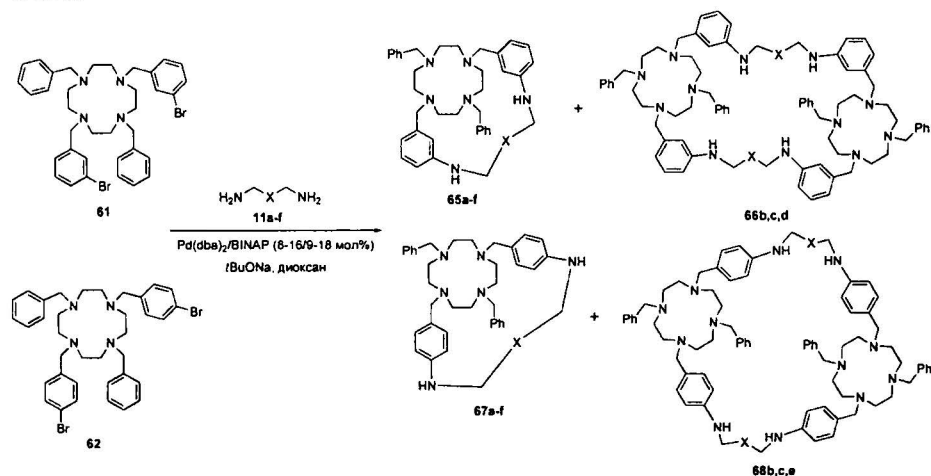


Схема 17

Таблица 8. Синтез макроциклов 65а-г и 67 а-г.

Оп.	Исходные соединения	Выход макроцикла, %	Выход циклодимеров, %
1	61 + 11а	65а, 31	
2	61 + 11b	65b, 16	66b, 14
3	61 + 11с	65с, 18	66с, 7
4	61 + 11d	65d, 24	66d, 15
5	61 + 11е	65е, 22	
6	61 + 11f	65f, 19	
7	62 + 11а	67а, следы	
8	62 + 11b	67b, 14	68b, 18
9	62 + 11с	67с, 11	68с, 7
10	62 + 11d	67d, 16	
11	62 + 11е	67е, 15	68е, следы
12	62 + 11f	67f, 20	

Такие же выходы характерны и для продуктов аминирования *мета*-бромбензилпроизводного цикла 63. Наиболее затруднено аминирование *пара*-бромбензилпроизводного цикла 64 (выходы до 18%). Выходы макротрициклов 66, 68, 70 и 72, которые образуются практически во всех реакциях, в целом сравнимы с выходами соответствующих макробициклов 65, 67, 69 и 71, причем максимальный выход составил 20% (Таблица 9, оп. 5 и 6). В особенности это характерно для производных цикла 64.

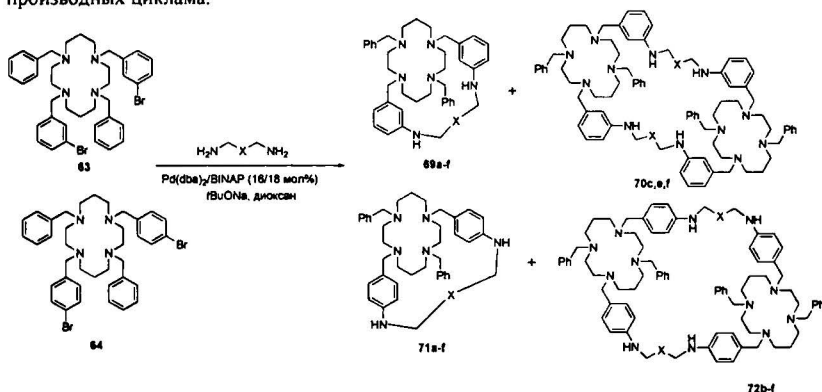


Схема 18

Таблица 9. Синтез макроциклов 69а-г и 71 а-г.

Оп.	Исходные соединения	Выход макроцикла, %	Выход циклодимеров, %
1	63 + 11а	69а, 12	
2	63 + 11b	69b, 16	
3	63 + 11с	69с, 20	70с, 9
4	63 + 11d	69d, 14	
5	63 + 11е	69е, 15	70е, 20
6	63 + 11f	69f, 24	70f, 10

Оп.	Исходные соединения	Выход макроцикла, %	Выход циклодимеров, %
7	64 + 11a	71a, 18	
8	64 + 11b	71b, 15	72b, 19
9	64 + 11c	71c, 14	72c, 11
10	64 + 11d	71d, 16	72d, 8
11	64 + 11e	71e, 18	72e, 14
12	64 + 11f	71f, 15	72f, 19

Тетразамещенные производные циклена и циклама 61-64 ввели в реакцию палладий-катализируемого аминирования с 1,3-бис(2-аминоэтиламидамантаном) 11h при использовании той же каталитической системы (Схема 19). Макробициклы получены с неплохими выходами, в двух случаях удалось выделить циклодимеры. Интересно отметить, что введение двух дополнительных бензильных заместителей не повлияло на успешное проведение реакций с диаминовым производным адамантана (ср. со Схемой 3).

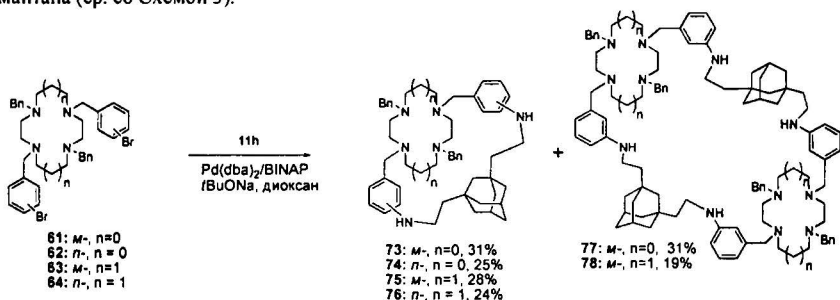


Схема 19

3.2. Макробициклы на основе циклама, обладающие планарной хиральностью.

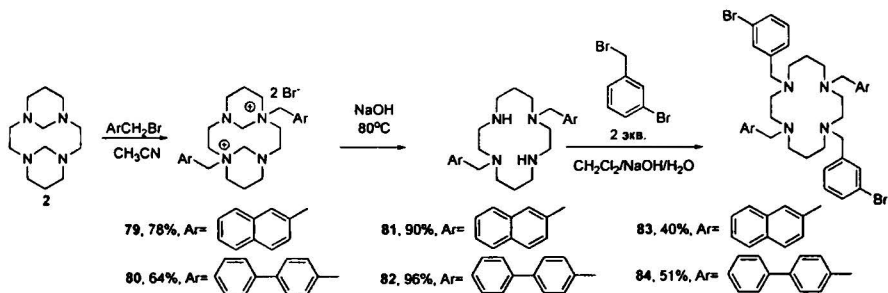


Схема 20

Макробициклы, включающие в свой состав фрагменты циклама, могут обладать планарной хиральностью при условии отсутствия проворачивания второй цепи относительно средней плоскости циклама. Нами установлено, что производные транс-дибензилциклама, не несущие дополнительных заместителей при двух атомах азота тетразамакроцикла, планарной хиральностью обладать не могут из-за легкого проворота даже самой короткой диаминотриметиленовой цепи. В связи с этим

был синтезирован ряд тетразамещенных цикламов, в которых дополнительные заместители могли бы препятствовать провороту цепи. Взаимодействием формальдегид-циклама **2** с бромметиларенами (2 экв.) удобными двустадийными методами через соответствующие соли **79** и **80** синтезированы транс-дизамещенные производные циклама **81** и **82**, которые были модифицированы бромбензильными заместителями при взаимодействии с 2 экв. *m*-бромбензилбромида в условиях двухфазной системы вода-дихлорметан с образованием тетрабензилпроизводных **83** и **84** с выходами 40% и 51%, соответственно (Схема 20).

С использованием ряда хиральных лигандов, в основном производных ферроцена, мы изучили реакции образования макробициклов, включающих в свой состав фрагменты тетразамещенного циклама **69**, **85** и **86**, и сравнили химический выход и энантиомерный избыток реакций. На первом этапе нами было исследовано палладий-катализируемое аминирование соединения **63** с пропандиамин-1,3 (Схема 21). Среди всех изученных лигандов для данной реакции наилучший энантиомерный избыток достигнут при использовании лигандов **L3**, **L4** и **L7** (Таблица 10, оп. 6 и 9), однако для производных циклама с нафтильными и бифенильными заместителями **83** и **84** лучшие энантиомерные избытки наблюдаются только при использовании лиганда **L3** (Таблица 10, оп 15, 19 и 23).

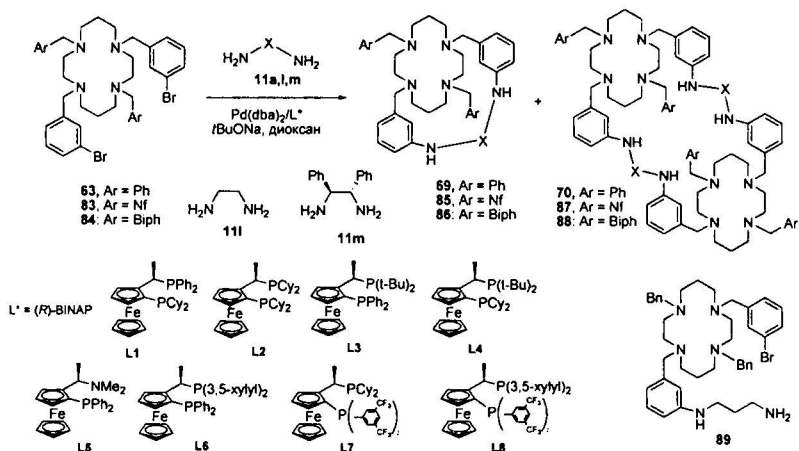


Схема 21

Таблица 10. Макробициклы на основе циклама, обладающие планарной хиральностью

Оп.	Заместитель в цикламе	Амин	Лиганд	Выход макроцикла, %	е.е., %
1	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	<i>rac</i> -BINAP	69a , 12	–
2	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	(<i>S</i>)-BINAP	69a , 22	0
3	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L1	69a , 46	1
4	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L2	69a , 40	2
5	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L3	69a , 16	9
6	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L4	69a , 50	11
7	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L5	69a , 32	5
8	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L6	69a , 44	2
9	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L7	69a , 41	13
10	Bn	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH ₂ 11a	L8	69a , 18	6

Оп.	Заместитель в цикламе	Амин	Лиганд	Выход макроцикла, %	с, %
11	Bn	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11l	<i>rac</i> -BINAP	69l, 18	-
12	Bn	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11l	L3	69l, 32	2
13	Nf	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11a	<i>rac</i> -BINAP	85a, 15	-
14	Nf	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11a	(<i>R</i>)-BINAP	85a, 25	1
15	Nf	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11a	L3	85a, 25	9
16	Nf	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11l	<i>rac</i> -BINAP	85l, 17	-
17	Nf	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11l	L7	85l, 19	1
18	Biph	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11a	<i>rac</i> -BINAP	86a, 21	-
19	Biph	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11a	L3	86a, 27	9
20	Biph	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11l	<i>rac</i> -BINAP	86l, 23	-
21	Biph	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 11l	L3	86l, 19	0
22	Biph	$\text{NH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{Ph})\text{NH}_2$ 11m	<i>rac</i> -BINAP	86m, 29	-
23	Biph	$\text{NH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}(\text{Ph})\text{NH}_2$ 11m	L3	86m, 22	5

В зависимости от лиганда заметно отличаются и химические выходы макробициклов, причем наилучшие достигают 40-50% (оп. 3, 4, 6, 8, 9). Использование других диаминов 11l,m привело к меньшим выходам соответствующих бициклов, при этом заметно ухудшилось и наведение хиральности, несмотря на то, что данные диамины обладают более короткой цепью (4 атома), чем 1,3-пропандиамин (11a) (5 атомов). В ряде случаев удалось выделить макротрициклические циклодимеры 70, 87, 88, а при недостаточной активности лиганда – продукт моноарилрования 1,3-диаминопропана 89.

3.3. Макротрициклические соединения, содержащие фрагменты *N,N',N'',N'''*-тетразамещенного циклена.

Продемонстрировав возможность проведения макроциклизации для тетрабензилпроизводных тетразамакроциклов, мы разработали трехстадийный синтез макротрициклических криптандов сферического типа. На первой стадии по ранее разработанной методике были получены макробициклы на основе циклена и оксидиаминов, далее данные соединения ввели во взаимодействие с 1.7-1.8 эквивалентами *мета*-бромбензилбромида, в результате чего образовались тетрабензилмакробициклы 90d,f с умеренными выходами (30-32%) (Схема 22). Основная трудность на данном этапе заключается в конкурентном протекании бензилирования по атомам азота оксидиаминовой цепи, а также образование трис- и тетраис(3-бромбензил)производных.

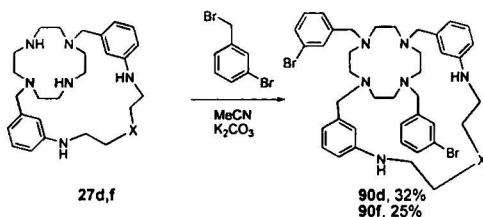


Схема 22

При проведении палладий-катализируемого аминирования указанных соединений были получены целевые макротрициклы 91f, 93d,f, их выходы сильно зависят от природы оксидиаминов в исходных соединениях (Схема 23). Обнаружено, что увеличение длины оксидиамина в исходном

макробицикле и в реагирующем оксидиамине позволяет увеличить выход макротрицикла до 44%. В качестве побочных соединений выделены макропентациклы **92f**, **94d** с выходами до 26%. Аналогичным образом синтезирован трициклический криптанд **96f**, исходя из макробицикла **12f** с *para*-аминобензильными спейсерами.

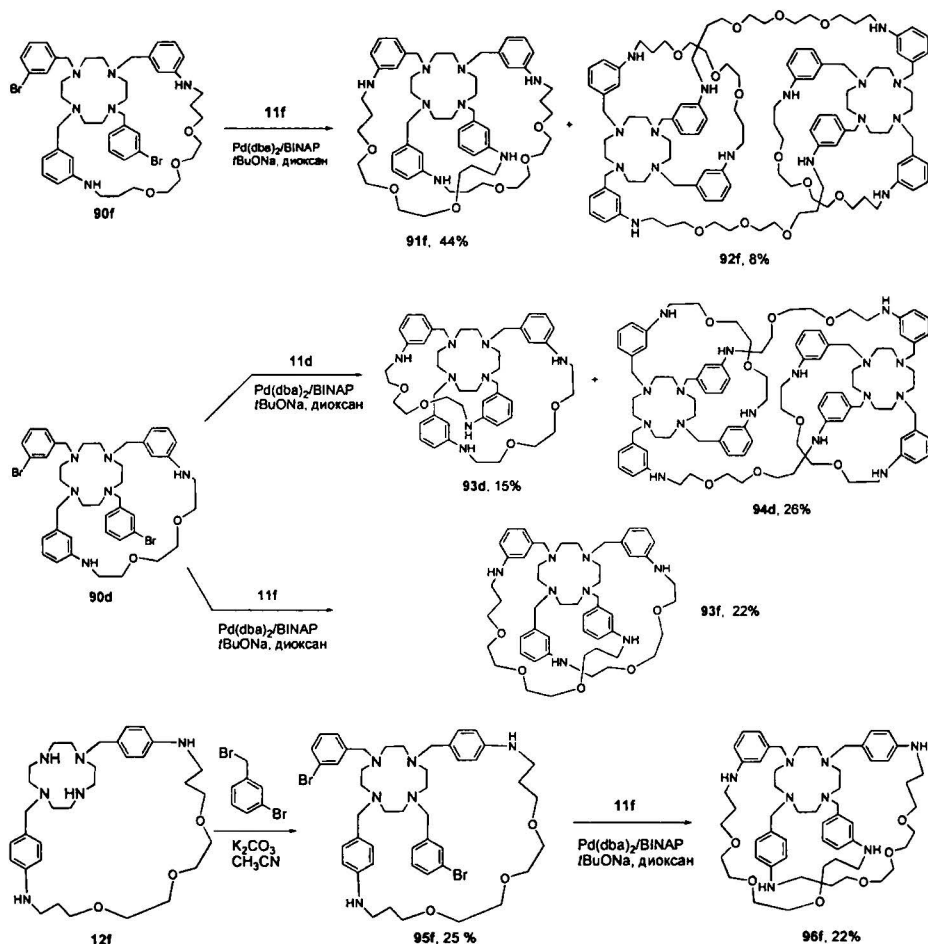


Схема 23

В противоположность данному методу достройки третьего кольца макроцикла мы разработали альтернативный подход, основанный на предварительной защите двух вторичных аминогрупп дибензилциклена **16** *tert*-бутоксикарбонильными заместителями (Схема 24). Реакцию проводили в CH₂Cl₂ с использованием 2,5 эквивалентов Woc₂O и получили тетразамещенный циклен **97** с

практически количественным выходом. Соединение **97** ввели в реакцию Pd-катализируемого аминирования с триоксадиамином **11f** и получили макробицикл **98**, который был выделен с выходом 33%. Соединение **98** взаимодействовало с 2 эквивалентами *m*-бромбензилбромида с образованием бис(бромбензил)производного цикла **99** с выходом 58%. Выход уменьшается за счет легкой кватернизации третичных аминогрупп в реакции с активным бромбензилбромидом. На последней стадии синтеза мы ввели в реакцию вторую молекулу триоксадиамина **11f**, однако в данном случае не был получен целевой макроцикл, а наблюдалось образование только смеси циклоолигомеров. Замена триоксадиамина **11f** на диоксадиамин **11d** с более короткой цепью привело к образованию макротрициклического соединения **100** с выходом 24%. Можно предположить, что в данной реакции ключевую роль для успешного замыкания третьего цикла играет длина цепи диамина.

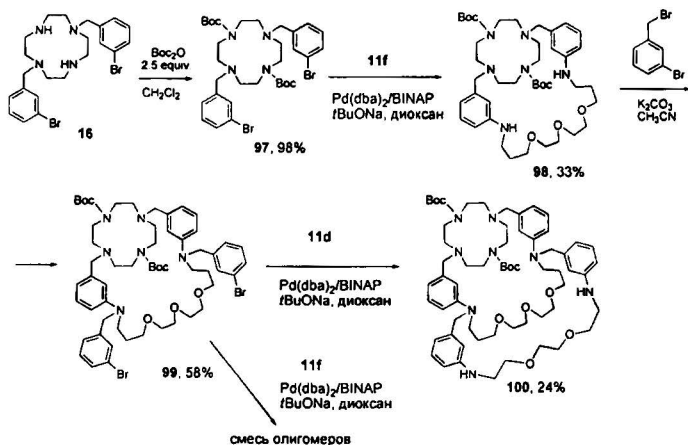


Схема 24

Изомерный криптанд **103** был синтезирован аналогичным способом, однако с меньшим выходом (Схема 25):

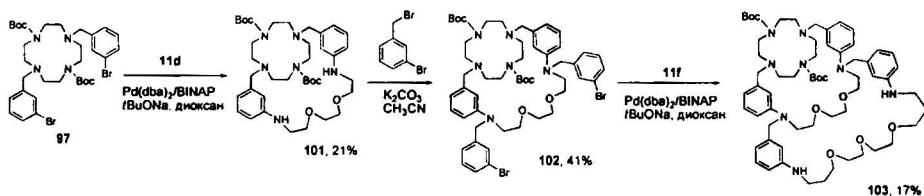


Схема 25

Соединение **98** реагирует с 2 эквивалентами *m*-бромбензилбромида с образованием производного **104** с выходом 69%. Данное соединение ввели в реакцию палладий-катализируемого аминирования с диоксадиамином **11d** и триоксадиамином **11f** с образованием макротрициклов **105d,f** с выходами 17 и 18%, соответственно (Схема 26).

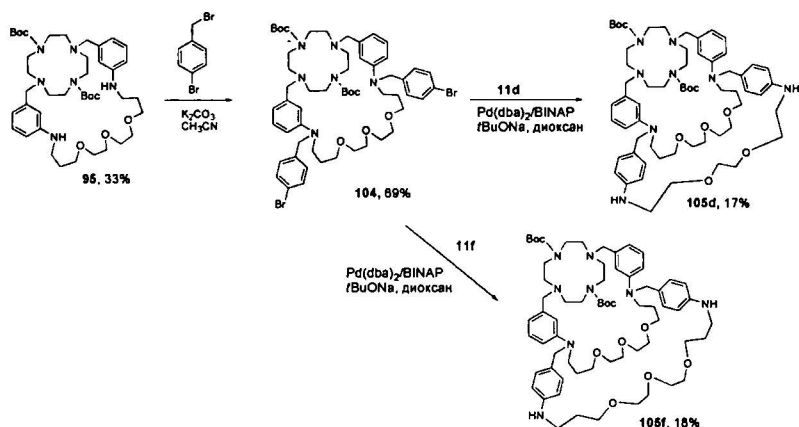


Схема 26

4. Трисмакроциклические и макротрициклические соединения, содержащие структурные единицы аза- и диазакраун-эфиров, циклена и циклама.

Транс-бис(*n*-бромбензил) и транс-бис(*m*-бромбензил) производные циклена и циклама 6, 10, 16 и 17 ввели в реакции палладий-катализируемого аминирования с двумя эквивалентами диаза-15-краун-5 11n или диаза-18-краун-6 11o при использовании каталитической системы Pd(dba)₃/DavePhos и *трет*-бутилата натрия в качестве основания (Схема 27). Для данных реакций использовали каталитическую систему Pd(dba)₃/DavePhos, так как было установлено, что BINAP менее активен в реакции арилирования вторичных аминогрупп в азкараун-эфирах. В результате были синтезированы трисмакроциклические соединения 106-113.

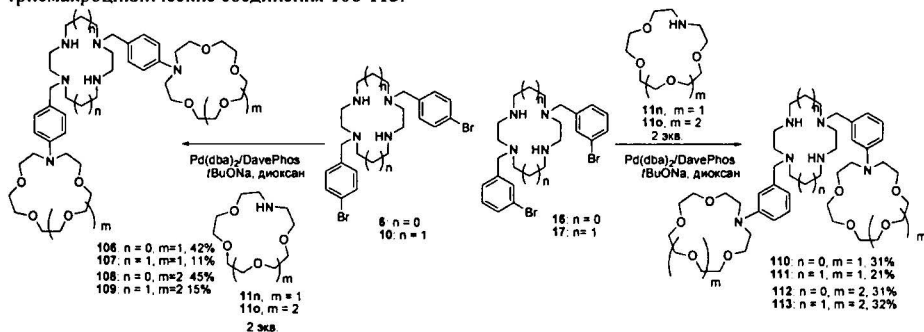


Схема 27

С использованием диазакраун-эфиров 11p,q нами разработан одностадийный подход к построению макротрициклов-криптанов цилиндрической формы на основе циклена и циклама. Взаимодействие производных тетразамакроциклов 6, 10, 16, 17 с 1 эквивалентом диаза-15-краун-5 11p или диаза-18-краун-6 11q приводит к соответствующим криптанам 114, 115, 117-119 (Схема 28). Целевые соединения получены с выходами 10-32%. Такие заметные различия выходов могут быть

объяснены различным расстоянием между двумя участвующими в реакции атомами азота в диазакраун-эфирах.

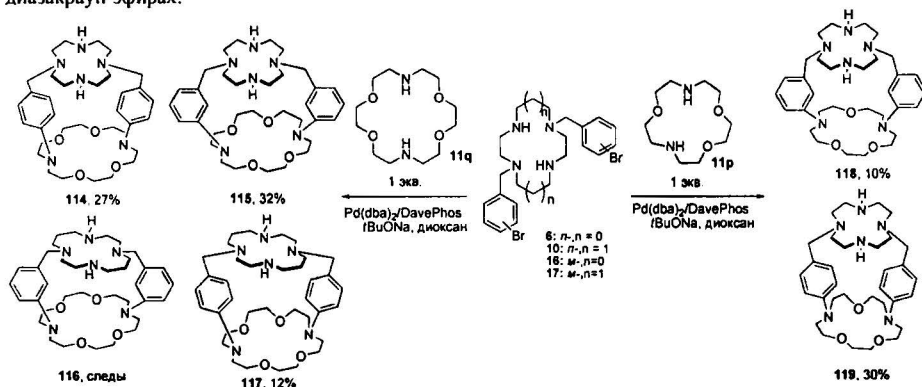


Схема 27

5. Исследование связывания катионов переходных металлов в растворе макрополициклами методом ЯМР-титрования.

Для изучения связывания ряда катионов переходных металлов были выбраны следующие 12 макроби- и макрополициклов MC1-MC12 (Рис. 1). Синтезы соединений MC1-MC3, MC9-MC12 описаны выше, макробициклы MC4-MC8 синтезированы ранее описанными способами, исходя из соответствующих транс-бис(галогенарилметил)замещенных циклена и циклама.

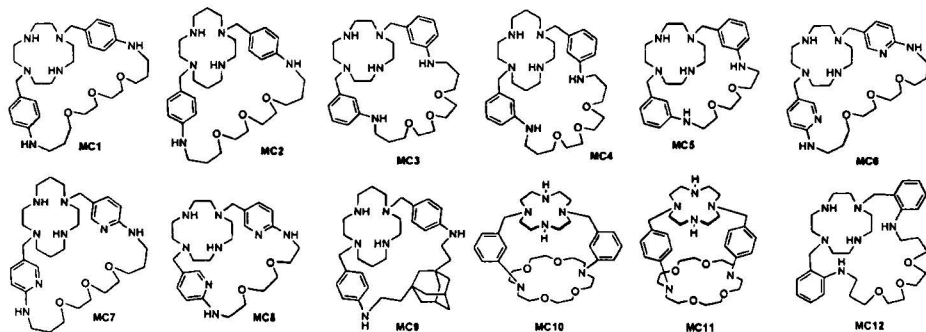


Рис. 1

Проведено исследование связывания макрополициклами следующих металлов: Zn, Cd, Pb, Hg, Ag, La, Lu. ЯМР-титрование растворов макроциклов ($C = 0.02-0.05$ M) проводили растворами нитратов металлов ($C = 0.2$ M), в качестве растворителей применяли CD_3OD и $DMSO-d_6$. Результаты ЯМР-титрования в сильной степени зависят от строения макробициклов, природы металлов и используемого растворителя, и могут быть сгруппированы согласно наблюдающимся изменениям, происходящим в спектрах ЯМР в ходе титрования. Во-первых, во всех случаях образующиеся комплексы кинетически устойчивы, т.е. обмен металла между молекулами лиганда происходит

медленно в шкале времени ЯМР, в результате чего возможно одновременное наблюдение сигналов исходного лиганда и комплексов. Во-вторых, отсутствие комплексообразования, при котором не наблюдается образования новых сигналов в спектрах ЯМР при добавлении металлов, а также не происходит смещения сигналов лигандов при добавлении металлов, наблюдается весьма редко, только в парах **MC3/La(III)**, **Lu(III)** в $\text{DMSO-}d_6$; **MC6/Cd(II)** в CD_3OD ; **MC8/La(III)** в CD_3OD , **La(III)** и **Lu(III)** в $\text{DMSO-}d_6$; **MC7/Zn(II)**, **Cd(II)**, **Pb(II)** в $\text{DMSO-}d_6$; **MC10/Ag(I)** в $\text{DMSO-}d_6$; **MC11/Cd(II)** в $\text{DMSO-}d_6$. Во всех остальных случаях образование координационных соединений в той или иной степени наблюдалось. С другой стороны, довольно часто наблюдалось одновременное образование двух и более комплексов при титровании, при этом их соотношение в ходе титрования изменялось, что не давало возможности однозначно интерпретировать получаемые результаты. В некоторых случаях сигналы комплексов получались уширенными, что затрудняло измерение интегральной интенсивности. Практически всегда комплексообразование происходило достаточно быстро, что позволяло проводить ЯМР-титрование без затрат дополнительного времени на установление равновесия, в качестве редкого исключения можно указать пары **MC11/Zn(II)** и **MC11/Pb(II)** в $\text{DMSO-}d_6$. В ряде случаев в результате гидролиза нитратов металлов происходило частичное протонирование макроциклических лигандов, вследствие чего процесс комплексообразования останавливался после добавления определенного количества соли металла, в некоторых случаях возможно выпадение осадка, содержащего гидроксид металла, что наиболее часто имело место при титровании нитратом серебра.

В подавляющем большинстве экспериментов наблюдалось образование комплексов состава лиганд/металл 1:1, и только в нескольких случаях кривая титрования отвечала составу лиганд/металл 2:1 (**MC2/La(III)** в CD_3OD **MC6/La(III)** в CD_3OD); в некоторых случаях можно предположить, что по крайней мере в начале титрования образовывались комплексы такого состава (**MC3/Cd(II)** в $\text{DMSO-}d_6$, **MC3/Hg(II)** в $\text{DMSO-}d_6$, **MC10/Pb(II)** в $\text{DMSO-}d_6$). Для некоторых комплексов удалось рассчитать константы устойчивости, которые приведены в Таблице 11. Титрование лиганда **MC12** солями **Zn(II)**, **Cd(II)** и **Pb(II)** проводили как при 25°C, так и при 90°C.

Таблица 11. Константы устойчивости комплексов некоторых макробициклов с катионами металлов.

Пример	Комплекс	Растворитель	Температура, °C	Константа устойчивости (lgK)
1	MC1Hg(II)	$\text{DMSO-}d_6$	25	3.90 ± 0.43
2	MC3Zn(II)	$\text{DMSO-}d_6$	25	4.03 ± 0.44
3	MC4Ag(I)	$\text{DMSO-}d_6$	25	2.12 ± 0.25
4	MC5Hg(II)	$\text{DMSO-}d_6$	25	3.62 ± 0.39
5	MC9Zn(II)	CD_3OD	25	1.92 ± 0.21
6	MC9Zn(II)	$\text{DMSO-}d_6$	25	2.15 ± 0.26
7	MC9Pb(II)	$\text{DMSO-}d_6$	25	3.72 ± 0.41
8	MC12Cd(II)	$\text{DMSO-}d_6$	25	2.19 ± 0.24
9	MC12Cd(II)	$\text{DMSO-}d_6$	90	1.38 ± 0.15
10	MC12Pb(II)	$\text{DMSO-}d_6$	25	2.04 ± 0.24
11	MC12Pb(II)	$\text{DMSO-}d_6$	90	1.23 ± 0.14
12	MC12Zn(II)	$\text{DMSO-}d_6$	90	1.93 ± 0.21

Из данных таблиц следует, что устойчивость комплексов в очень сильной степени определяется природой макробицикла и металла, значения констант различаются более чем на два порядка. В целом более устойчивые комплексы образованы макробициклами, содержащими оксадминовые цепи, *мета*- или *пара*-аминобензильные ароматические спейсеры (примеры 1, 2, 4). Макробицикл **MC12**, содержащий *орто*-аминобензильные спейсеры, образовывал менее устойчивые комплексы (примеры 8, 10). Менее устойчивый комплекс образует и лиганд с бис(2-

аминоэтил)адамантановым линкером МС9 (примеры 5, 6). При повышении температуры константа устойчивости комплексов закономерно падает (примеры 9, 11).

Выводы

1. Разработан метод синтеза макробициклических соединений на основе транс-дизамещенных циклена и циклама, содержащих 2- и 4-аминобензильные спейсеры, с использованием палладий-катализируемого аминирования, показана зависимость выхода данных соединений и побочно образующихся макрополициклов от строения исходных веществ.
2. Найденны закономерности образования макробициклов, содержащих модифицированные 2-пиримидильным заместителем фрагменты циклена и циклама, установлено соотношение макробициклических и макротрициклических продуктов реакций макроциклизации.
3. Изучено диаминирование 2,4- и 4,6-дихлорпиримидина, показана возможность синтеза макроциклов, содержащих фрагменты 2,4- и 4,6-диаминопиримидина.
4. Разработан общий подход к синтезу макробициклических соединений на основе N,N',N'',N''' -тетрабензилзамещенных циклена и циклама, установлены закономерности образования данных соединений и побочно образующихся макрополициклов от строения исходных веществ.
5. Осуществлен синтез макробициклов на основе N,N',N'',N''' -тетразамещенных цикламов, обладающих планарной хиральностью, исследована зависимость энантиомерного избытка от природы используемого хирального фосфинового лиганда.
6. Разработаны два альтернативных подхода к синтезу макротрициклических соединений, содержащих фрагменты N,N',N'',N''' -тетразамещенного циклена. Одностадийным методом синтезированы трисмакроциклические и макротрициклические соединения, содержащие структурные единицы аза- и дизакраун-эфиров, циклена и циклама.
7. Методом ЯМР-титрования исследовано связывание ряда переходных металлов макрополициклическими соединениями, полученными в данной работе, для десяти комплексов определены константы устойчивости.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, А.К. Буряк, И.П. Белецкая. Аминирование 4,6- и 2,4-дихлорпиримидинов полиаминами. *ЖОрХ* **2010**, *46* (8), 1229-1240.
2. S.M. Kobelev, A.D. Averin, A.K. Buryak, F. Denat, R. Guillard, I.P. Beletskaya. Synthesis of macrobi- and macrotricyclic compounds comprising pyrimidyl substituted cyclen and cyclam. *Heterocycles* **2010**, *82* (2), 1447-1476.
3. S.M. Kobelev, A.D. Averin, A.K. Buryak, F. Denat, R. Guillard, I.P. Beletskaya. Pd-catalyzed amination in the synthesis of cyclen-based macrotricycles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (2), 210-213.
4. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, И.П. Белецкая. Аминирование дихлорпиримидинов оксидиаминами. Тезисы международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», Кисловодск, 3-8 мая **2009**, 341.
5. S.M. Kobelev, A.D. Averin, I.P. Beletskaya. Polyazamacrocycles with pyrimidine unites. Abstracts of the CRC International Symposium in Moscow "Cross-coupling & organometallics". Moscow, 18 september **2009**, 40.
6. S.M. Kobelev, A.D. Averin, I.P. Beletskaya. Synthesis of polyazamacrocycles containing pyrimidine fragments via Pd-catalyzed amination. Тезисы Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений», посвященной 110-летию со дня рождения акад. А.Н. Несмеянова. Москва, 29 сентября – 2 октября **2009**, 306.
7. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, И.П. Белецкая. Палладий-катализируемое аминирование в синтезе пиримидинил-замещенных полиазамакроциклов. Тезисы Всероссийской конференции по

органической химии RCOС, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН. Москва, 25-30 октября 2009, 221.

8. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, И.П. Белецкая, F. Denat, R. Guillard. Бис- и трисмакроциклические соединения на основе пиримидинилзамещенных циклена и циклама. Abstracts of the International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. Miskhor, Crimea, June 21-25, 2010, 94.

9. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, И.П. Белецкая, F. Denat, R. Guillard. Синтез бис- и трисмакроциклических соединений палладий-катализируемым аминированием тетрабензилзамещенных циклена и циклама. Abstracts of the International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. Miskhor, Crimea, June 21-25, 2010, 95.

10. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, Ф. Дёна, Р. Гиляр, И.П. Белецкая. Синтез трисмакроциклических криптанов, содержащих фрагменты тетраазамакроциклов. Тезисы III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. Москва, 18-21 октября, 2010, 101.

11. М.В. Полякова, С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, Р. Гиляр, И.П. Белецкая. Палладий-катализируемое аминирование транс-бис(η-бромбензил)производных циклена и циклама в синтезе бис- и трисмакроциклических соединений. Тезисы III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва, 18-21 октября, 2010, 163.

12. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, Г.М. Бутов, Б.С. Орлинсон, И.А. Новаков, И.П. Белецкая. Макробициклические соединения, содержащие фрагменты 1,3-дизамещенного адамантана. Тезисы Второй Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Железноводск, 25-30 апреля, 2011, 162.

13. S.M. Kobelev, A.A. Yakushev, M.V. Anokhin, A.D. Averin, I.P. Beletskaya. Cylindrical macropolycycles comprising cyclen, cyclam, aza- and diazacrown Ether Moieties. International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150th anniversary of the Butlerov theory of chemical structure of organic compounds. September 18-23, 2011, 223.

14. С.М. Кобелев, А.Д. Аверин, Ф. Дёна, Р. Гиляр, И.П. Белецкая. Макротрициклы, содержащие фрагменты циклена, циклама, аза- и диазакраун-эфиров. Тезисы XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. 25-30 сентября, 2011, т. 1, 240.



